

②日本分類

30 O 4
30 G 411
30 C 42
30 C 01

日本国特許庁

①特許出願公告

昭45-2754

④特許公報

④公告 昭和45年(1970)1月29日

発明の数 1

(全2頁)

I

⑥組成物の製法

⑥特 願 昭42-4028

⑥出 願 昭42(1967)1月20日

優先権主張 ⑥1966年2月1日⑥アメリカ
国⑥523874⑥発 明 者 ケネス・ワルター・リーベ
アメリカ合衆国シガン州カラマ
ズ・パーカー・アベニュー203
⑦出 願 人 セ・アツプジョーン・コムパニー
アメリカ合衆国シガン州カラマ
ズ・ヘンリエッタ・ストリート
301

代 表 者 マソー・アール・ウエルチ

代 理 人 弁理士 中松岡之助 外3名

発明の詳細な説明

本発明は凍結乾燥された非経口的に使用される製品の製法に関する。特に本発明は単独に使用されおよび非経口的に施薬物と組合わされて使用される凍結乾燥ケーキとしてのマンニツトを含有することを特徴とする非経口的組成物の製法に関する。

凍結乾燥は医薬組成物および食物製品のような他の原料を熱分解または酸化に対し保護するための用にけられた。

凍結乾燥は特にビタミンおよび抗生物質のような製品から水または他の溶剤を除去して長期間にわたって安定な乾燥製品を得るために用いられる。凍結乾燥は通常乾燥されるべき原料の溶剤を凍結しかつ昇華によつて水または溶剤を除くことにより行われ、一方において乾燥すべき材料を固形状に残すのである。水または溶剤を除くことにより親液性多孔性残分(今後ケーキと呼ぶ)を残す。それは通常水または他の溶剤に容易に再溶解し、該製品を病人に投与するのに用いられる。普通の蒸留による乾燥法に比較すれば凍結乾燥法は低温で行われるから揮発性物質の分解また損失を防ぐ

点で有利であり、また製品は高度多孔性であるから通常乾燥製品に比し一般に水または溶剤に容易に溶け、凝固をおこなうことが少ない点で有利である。

本発明より以前にはマンニツトは凍結乾燥製品の製造に用いられたことはなかつた。マンニツトを含まないこの種の製品は次に挙げるような欠点を有することは周知であつた。すなわち乾燥ケーキ自身および凍結乾燥の過程で欠点を生じた。ケーキはつづいて形が縮まり(凍結溶液の原容積から)、変色、吸湿性、物理的不安定性、および再生時に透明液を形成しないこと等の欠点を生じた。乾燥工程中に融け戻り(melting-back)および泡立が起こり、急速に動く蒸気流および真空度と温度との臨界制御によつて原料の損失が生じた。

本発明方法に従えば、凍結に先き立ち担体中にマンニツトを輸入する工程によつて前記の乾燥工程中およびケーキ中に生じた不利点を遭遇しないようになつた。マンニツトを主成分とする溶液を凍結乾燥させることによるその他の利点は臨床研究に用いられる気休め薬(Placebo)または対照薬(control)として役立たせることができるケーキの製造である。

乾燥時に縮まないという性質は盲験による検査を確かめる対照物を含む薬物のケーキに外觀が類似であるケーキを提供するものである。

本発明による組成物を製するにはマンニツトを発熱物(pyrogen)不含の注射製剤製造用水に溶かす。溶液中のマンニツト濃度は約1〜約15重量%であることができる。ついで溶液を凝固し、適当な容器に満し真空下に凍結乾燥する。凍結乾燥に先き立ち容器に充填すべき溶液の容積は乾燥ケーキの容積を決定するであろう。

主としてマンニツトからなる凍結ケーキ中にはさらに助剤を添加することができる。例えば局所麻酔剤、保存剤、着色剤(対照として役立たせるための対照物をつくる時に使用する)ならびに非

2

経口の薬物調製技術上公知の類似物を加えることができる。一般に、このような添加物は数に入らぬ量、上記ケーキの約1重量%の量で使用される。

本発明による組成物を含む薬物を製するには該薬物を水性担体に溶かし、マンニトをそれより前もしくはあとに加える。乾燥ケーキ中にはマンニトが約5〜約99重量%の割合で含有され、薬物および助剤は約1〜約99重量%の割合で含有される。

本発明方法は医薬原料、例えば抗生物質、酵素、鎮静剤、鎮痛薬、催眠薬、鎮痙剤、麻酔薬、ステロイド、特に水溶性副腎皮質ホルモン誘導体およびこれらの相互の組合せまたはその他の薬物との組合せに應用される。本発明方法は薬物原料の組成物を凍結乾燥法によつて製造する場合に15何時でも応用しうる。

次に実施例をあげ本発明方法を説明するが本方法がこの例の範囲に制限されるものではない。

実施例 1

1000個の水溶性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

マンニト N F 50 g

注射用水を加えて 1800 ml とする。

マンニトを水にたし1800 ml とする。溶液は清澄化用無菌濾過機を通し、溶液の18 ml を1000個の被覆ガラス瓶の各々に充填し、該溶液を凍結させ、乾燥により水を除く。次いでビンにフタをする。

実施例 2

130個の水溶性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

プロピルチオウラシル 26 g

水酸化ナトリウム 2.85 g

マンニト 6.5 g

10%水酸化ナトリウム溶液ならびに注射用水を加えて520 ml とする。

水酸化ナトリウムを水475 ml に溶解する。プロピルチオウラシルを撹拌しながら溶液としてつぎにマンニトを加える。10%水酸化ナトリウムで pH 1.02〜1.04 に調整し、水を加えて520 ml の溶液とする。ついで清澄化用無菌濾過機で濾過し、4 ml を130個の10 ml 水薬瓶各々に充填し、溶液を凍結し、乾燥によつて水を除去する。水薬瓶にフタをする。

実施例 3

575個の水溶性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

無水リン酸水素ナトリウム 1.09 g

乾燥リン酸ナトリウム N F 1.19 g

マンニト N F 51 g

10%水酸化ナトリウム溶液ならびに注射用水を加えて1150 ml とする。

リン酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムおよびマンニトを水900 ml に溶かし、もし必要ならば10%水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 7.5〜7.7 に調整する。さらに水を加えて1150 ml とし、該溶液2 ml を575個の水薬瓶の各々に充填し、溶液を凍結し、乾燥によつて水を除去する。ついで水薬瓶にフタをする。

実施例 4

550個の水溶性薬物を次のタイプおよび分量の原料からつくる。

硫酸ネオマイシン 3.85 g

硫酸ポリキシニン B (7500 U/μg) 1.68 g

マンニト 2.51 g

注射用水を加えて 660 ml とする。

ネオマイシン、ポリキシニンおよびマンニトを共に細末化し水620 ml に加える。溶液を全組成分が溶解するまで撹拌し、水を加えて660 ml の溶液とする。溶液を清澄化用無菌濾過機に通す。溶液1.2 ml を550個の2 ml 水薬瓶の各々に充填し、凍結し、乾燥によつて水を除去する。ついで水薬瓶にフタをする。

本発明の構成ならびに実施の態様は次のとおりである。

マンニトの約1〜約15%を添加しかつその%が担体の容積にたいするマンニトの重量%となるようにすることを特徴とする特許請求の範囲記載の方法。

特許請求の範囲

1 非経口的投与に適する薬物製剤の製造に当たり、上記薬物を水性の非経口的に使用し得る担体中に加え、上記担体を凍結し、生成する凍結物を真空で直接昇華させる工程において、上記担体を凍結する前に上記担体中にマンニトを添加することを特徴とする方法。